UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1954 — N° 106

DE LA FIXATION DE LA THYREOSTIMULINE HYPOPHYSAIRE (T.S.H.) PAR LE SYSTÈME RETICULO-ENDOTHELIAL (S. R. E.)

(Travail du Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Juillet 1954

par

Jean SIRÉ

Diplômé de Médecine Tropicale

Diplômé de Médecine Aéronautique

Né à Bordeaux (Gironde), le 5 Octobre 1929.

Examinateurs de Thèse

MM. SARIC, *Professeur*, Président

MAYER, *Professeur* } Juges

LEGER, *Agrégé* } Juges

STOLL, *Agrégé* } Juges

BAZAS

Imprimerie Charly Dubreuil

—

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1954 – N° 106

DE LA FIXATION DE LA THYREOSTIMULINE HYPOPHYSAIRE (T.S.H.) PAR LE SYSTÈME RETICULO-ENDOTHELIAL (S. R. E.)

(Travail du Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Juillet 1954

par

Jean SIRÉ

Diplômé de Médecine Tropicale

Diplômé de Médecine Aéronautique

Né à Bordeaux (Gironde), le 5 Octobre 1929.

Examinateurs de Thèse

MM. SARIC, *Professeur*, Président

MAYER, *Professeur* } Juges

LEGER, *Agrégé* } Juges

STOLL, *Agrégé* } Juges

BAZAS

Imprimerie Charly Dubreuil

—

1954

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. ASSESSEUR : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET	Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	POUYANNE
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Anatomie pathologique-microscopie clinique	DE GRAILLY	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie	DUFOUR	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie générale et histologie	MAYER	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN
Hygiène et Clinique de la Tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Chimie	MESNARD	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Matière médicale	GOLSE	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Pharmacie	VITTE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Physiologie	FABRE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN	Thérapeutique	F. J. TRAISSAC
Zoologie et parasitologie	SIGALAS	Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BLANQUET (Section pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUDRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Anatomie pathologique	LÉGER	Biochimie médicale	NEUZIL
Anatomie	RIGAUD	Pathologie expérimentale	FAURE
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE		

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LANG-LÉVY / LAVIGNOLLE / MORETTI	Ophtalmologie	BESSIÈRE
		Oto-rhino laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS	Pédiatrie et puériculture	VERGER
		Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE	Odonto stomatologie	BENOIT
		Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Obstétricie Sociale	MAHON
Accouchements	CHASTRUSSE	Organigraphie et physique végétale	TEMPÈRE
Puériculture	VERGER / PÉRY	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
		Chimie analytique	BABIN
Législation pharmaceutique	COUSTOU	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Anatomie	CABANIÉ		
Cryptogamie	LAUBIE	Zoologie pharmaceutique	BAILLENGER

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGIER.

Par délibération du 5 Août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

BIBLIOTHEEK
LEIDEN

AU DOCTEUR JEAN RIVIÈRE

Ancien Interne des Hôpitaux

Assistant au Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale

Assistant des Hôpitaux

Il a toujours été pour nous un guide sûr et solide, non seulement dans ce travail qu'il a inspiré et suivi pas à pas, mais dans toute notre formation médicale.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0013

AU DOCTEUR JEAN RIVIÈRE

Ancien Interne des Hôpitaux

Assistant au Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale

Assistant des Hôpitaux

Il a toujours été pour nous un guide sûr et solide, non seulement dans ce travail qu'il a inspiré et suivi pas à pas, mais dans toute notre formation médicale.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL
DE PREMIÈRE CLASSE TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Spécialiste des Hôpitaux de la Marine
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF
DE PREMIÈRE CLASSE CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Spécialiste des Hôpitaux de la Marine
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR STOLL

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Agrégé d'Histologie

MONSIEUR LE DOCTEUR H. LEGER

Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie Pathologique

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MAYER

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Officier d'Académie

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR René SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions ici pour son enseignement plein de sagesse, reçu tant à l'hôpital qu'au laboratoire, et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette Thèse.

DE LA FIXATION DE LA THYREOSTIMULINE HYPOPHYSAIRE (T. S. H.) PAR LE SYSTÈME RETICULO ENDOTHELIAL (S.R.E.)

INTRODUCTION

Les découvertes récentes de l'endocrinologie ont mis en lumière le rôle et l'importance du S.R.E. dans la physiologie générale des hormones. Il serait superflu d'insister ici, en particulier, sur l'action de la cortisone, par exemple, sur le tissu conjonctif, les organes lymphoïdes, le thymus, etc. Dans le domaine des hormones pituitaires par contre (sauf pour l'A.C.T.H. qui semble intervenir sur les éléments réticulo-endothéliaux par l'intermédiaire de la cortisone), il existe peu de données sur les interactions possibles entre elles et le S.R.E. Nous évoquerions volontiers le problème des « antihormones », mais ce point nous paraît un aspect très particulier du problème, un peu artificiel dirions-nous, en ce sens qu'il entre dans le cadre général de ce que l'on pourrait appeler l'allergie exogène. Depuis plusieurs années, nous cherchons au laboratoire, à déceler l'existence d'interactions directes entre l'hormone thyréotrope et le S.R.E. Cela revient à déterminer la possibilité d'une intervention hormonale du système réticulo-endothélial dans le métabolisme général de la T.S.H., problème que peu d'auteurs ont abordé jusqu'ici, croyons-nous, et sur les données duquel nous allons nous étendre avant d'en

examiner les différents aspects. La T.S.H. et le S.R.E. représentent les deux facteurs qui sont à la base de la discussion. Rappelons-en les caractéristiques essentielles.

La T.S.H. a été individualisée en 1930-1931 (Lœb et Aron); elle est actuellement mieux connue dans sa constitution chimique et ses propriétés physiologiques élémentaires. Celles-ci permettent de la considérer comme une entité hormonale, distincte des autres hormones « tropes » de la pituitaire. L'accord semble parfait sur ce point, mais nous ne sommes pas certains d'avoir affaire ici à une notion définitive. La dualité des hormones gonadotropes, longtemps admise sans discussion, est sévèrement critiquée depuis quelques années (Desclin) (5). Nous rappelons l'identité histologique (cellules basophiles de la pituitaire) des substrats des gonadotrophines, de la T.S.H., de l'A.C.T.H., telle qu'elle ressort des travaux les plus récents, notamment ceux d'Herlant (10).

Nous n'avons pas l'intention de nous livrer ici à une étude exhaustive du S.R.E.; depuis la remarquable monographie de Midy (1936) (15), on n'a guère ajouté d'éléments dignes d'être retenus. Quelque conception qu'on se fasse sur la nature embryologique et histologique du S.R.E., son dynamisme propre, ses capacités fonctionnelles, on n'en peut nier l'existence. Ce que nous retiendrons avant d'entrer dans les détails de notre travail, ce sont quelques points particuliers touchant sa physiologie. Nous soulignerons la difficulté d'affirmer que les méthodes, dites classiquement « bloquantes » du S.R.E., effectuent réellement ce bloquage. On a suggéré que les colloïdes électro-négatifs, chargés de cette fonction, stimulaient au contraire l'ensemble des éléments réticulo-endothéliaux. Nous n'avons pas la prétention de résoudre ce point.

Mais nous insisterions volontiers sur une deuxième remarque : ce qui nous intéresse en fait, c'est de savoir si, quelle que soit l'interprétation possible, le S.R.E., dans sa totalité ou quelques-uns de ses éléments, intervient dans le métabolisme général des hormones pituitaires et plus particulière-

ment de la T.S.H. Cette question représente en quelque sorte le centre de gravité de notre travail. Nous allons maintenant la développer.

HISTORIQUE POSITION DU PROBLEME

On a admis depuis longtemps que la T.S.H., déversée dans le torrent circulatoire, est utilisée dans une deuxième phase par le tissu thyroïdien. Mais Mahaux (12) a montré expérimentalement la présence de T.S.H. dans les noyaux métaboliques du diencéphale et la concentration élevée en iode de ce dernier. Ces constatations lui font rejeter l'idée que la T.S.H. est apportée par voie sanguine à la thyroïde; il pense que la sécrétion thyroïdienne forme, au niveau de l'hypophyse, avec la T.S.H., un « substrat thyroxinaffine », capable d'agir sur les noyaux métaboliques du diencéphale.

Depuis longtemps, la place de la pituitaire dans la physiopathologie basedowienne, fait l'objet de recherches nombreuses. Les études systématiques du contenu en T.S.H. des humeurs de basedowiens ou de myxœdémateux ont abouti de façon générale à des constatations concordantes; on trouve peu ou pas de T.S.H. dans les urines ou le sang de basedowiens. Le pourcentage de fréquence allant de 0 % pour les uns à 30 % pour les autres, avec des pourcentages intermédiaires.

Inversement, les urines et le sang de myxœdémateux contiennent des taux de T.S.H. très souvent supérieurs aux taux normaux. Il y a là, de prime abord, un fait surprenant et qui incline à nier une intervention pituitaire dans les mécanismes de déclenchement, voire d'entretien de la maladie de Graves-Basedow. En réalité, cette explication est trop simpliste. Dès 1937 Lœser (11) suggéra que la T.S.H. pouvait être enlevée de la circulation par la glande thyroïde. S'appuyant sur les protocoles de récupération de la T.S.H. à des lapins normaux ou thyroïdectomisés, Seidlin (23) reprit ces expériences sur le cobaye et aboutit également à cette conclusion que la T.S.H..

injectée au cobaye thyroïdectomisé, se retrouve aisément dans les urines, mais est indécelable si l'animal est intact.

En 1942, Rawson (19) et ses collaborateurs ont repris ces données de Lœser et de Seidlin sur des bases systématiques; nous allons exposer ces travaux un peu longuement, car ils constituent le point de départ de notre expérimentation. Ils mirent de très fines tranches de tissu thyroïdien de lapin dans une solution contenant des taux variés de T.S.H., 1/4, 1/2 et 1 unité Jaukman-Schœller (1) dans des conditions expérimentales déterminées, pour le détail desquelles nous renvoyons au premier travail de ces auteurs. Huit jours plus tard, le liquide d'incubation fut testé chez le cobaye, selon la méthode de Aron (1), rendue plus précise par la méthode micro-histométrique de Starr et Rawson (22). L'examen histologique permit ainsi d'observer que les solutions contenant la T.S.H. à raison de 1/4 et 1/2 unité J.S., avaient complètement perdu leurs effets thyréostimulants après incubation avec du tissu thyroïdien; celles qui, à l'origine, contenaient la T.S.H. à une concentration de 1 unité J.S. par cc., avaient perdu environ les 7/8 de leur activité.

Parallèlement, l'incubation de tissus variés, foie, reins, ovaires, pancréas, parathyroïde, muqueuse gastrique, permit de conclure à la non-fixation de la T.S.H. par ces organes; par contre, les milieux contenant 1/4 d'unité J.S. par centimètre cube n'ont aucun effet de stimulation thyroïdienne après une incubation de trois jours avec le tissu thymique ou le tissu lymphoïde (ganglions lymphatiques).

Dans la discussion de leurs résultats, Rawson et ses collaborateurs soulignent la difficulté d'interprétation du phénomène mis par eux en évidence. Ils suggèrent qu'un enzyme commun aux tissus thyroïdiens, thymiques et lymphatiques pourrait en être la cause, en enlevant à la T.S.H. un groupement prosthétique encore hypothétique.

(1) L'unité Jaukman-Schoeller est la quantité d'extrait qui, injectée pendant 3 jours successifs à deux cobayes de 100 à 150 gs provoque le quatrième jour chez un des deux animaux, au moins un début de prolifération épithéliale avec fonte colloïdale typique.

Quelle que soit l'explication proposée, il reste, comme l'avait déjà noté MARINE, que le tissu lymphoïde occupe une place encore difficile à évaluer, mais réelle, dans l'échiquier physio-pathologique des maladies de la thyroïde.

En 1943, enfin, RAWSON (20) et ses collaborateurs réussissent, par des techniques expérimentales identiques, à observer que le tissu thyroïdien de sujet atteint de thyréotoxicose « inactive » presque deux fois plus de T.S.H. que le tissu thyroïdien normal. Chose surprenante : le parenchyme de goitre nodulaire n'inactive pas la T.S.H.

Les expériences de RAWSON sont d'un puissant intérêt; elles mettent en lumière la nécessité d'élargir les conceptions étroites que l'on établit souvent à propos des mécanismes physio-pathologiques des dysendocrinies. Elles rendent insoutenable la notion d'hyper ou d'hypofonctionnement isolé des glandes endocrines et contribuent, à notre avis, à faire envisager les dysendocrinies sous l'angle de la physiologie et de la pathologie générale. Aussi nous a-t-il paru défendable de pousser plus à fond les données établies par les auteurs américains.

Si, en effet, thyroïde, tissus lymphoïdes et thymiques fixent la T.S.H. (à des proportions différentes), une perturbation de l'équilibre fonctionnel du S.R.E. dans lequel rentrent ganglions lymphatiques et thymus, doit amener une modification de l'équilibre thyroïdien, notamment de l'image histologique de la glande, qui en est un reflet indiscutable. Il reste à déterminer dans quel sens.

A priori, on peut estimer que, comme la glande thyroïde, thymus et ganglions lymphatiques utilisent la T.S.H. après l'avoir fixée. Dans le point en discussion ici, il importe peu de savoir si la fixation par ces deux derniers organes est du même type, se fait par le même mécanisme et aboutit au même résultat qu'au niveau de la thyroïde. Tout ce que nous venons de mentionner se situe d'ailleurs encore dans le domaine de l'hypothèse et de l'inconnu. Il nous suffit de retenir que gan-

glions lymphatiques et thymus soustraient au sang circulant une quantité donnée de T.S.H. dans les conditions de la vie normale. Ce rôle de fixation n'est d'ailleurs pas pour nous surprendre, la pexie du système réticulo-endothélial constituant un fait très anciennement établi[1].

Ces quelques considérations mises en place, il est facile de concevoir que toute altération de la fonction pexique du S.R.E., du thymus et du système lymphoïde notamment et, de façon plus précise, toute diminution de cette fixation doivent laisser dans le sang circulant le contingent de T.S.H. normalement fixé par ces organes. Dès lors, on peut supposer que cette élévation relative du taux de T.S.H. physiologique dans le sang va aboutir au transfert de ce potentiel thyréostimulant sur la glande thyroïde elle-même. L'hormonologie moderne ne connaît pas, en effet, actuellement, d'autre récepteur de cette hormone dans les conditions exposées.

On peut donc penser qu'il va en découler une stimulation thyroïdienne excessive, supranormale tout au moins, peut-être sans traduction clinique, mais avec certainement une traduction histologique.

Les réflexions que nous venons d'exposer succinctement sont le point de départ de quelques travaux. La thèse de P. Guillaume (8) en 1952 en représente le premier chaînon, très élémentaire, du fait de circonstances matérielles.

Guillaume a pratiqué sur le lapin adulte des expériences conduites de la manière suivante : les animaux sont splénectomisés et soumis à des injections répétées de bleu trypan, en solution aqueuse à 1 %. On les sacrifie ensuite à l'éther, après

(1) Il faut cependant remarquer que la rate n'est pas mentionnée par Rawson dans les organes qu'il a testés quant à leur pouvoir de fixation de la T.S.H.: la rate étant un organe riche en éléments réticulo-endothéliaux, si on l'exclut, le terme de S.R.E. que nous employons tout au long de ce travail est un peu abusif et inexact; celui de système thymico-lymphatique serait plus précis.

Nous verrons d'ailleurs plus loin que l'ablation de la rate entraîne la mise au repos de la thyroïde.

quinze jours d'injection, celles-ci étant commencées immédiatement après la splénectomie, huit jours, quinze jours et un mois après celle-ci.

La splénectomie entraîne chez le lapin une mise au repos histologique de la glande thyroïde, comme chez la plupart des animaux d'ailleurs, repos dont le mécanisme ne peut donner lieu qu'à des hypothèses fragiles. Guillaume a comparé l'état thyroïdien des animaux simplement splénectomisés, puis soumis à des injections de bleu trypan. Il a pu ainsi observer de façon très régulière, dans cette dernière catégorie d'animaux, une disparition presque totale de la colloïde et la transformation de la glande en un parenchyme compact, aspect qui évoque la forte stimulation de la glande thyroïde par l'hormone thyréotrope. Il semble que cette image est d'autant plus marquée que le « blocage » du S.R.E. est effectué plus rapidement après la splénectomie. Nous reviendrons ultérieurement sur la discussion de ces résultats. Quelle qu'en soit leur interprétation, ils nous ont paru mériter des investigations supplémentaires plus poussées et plus systématiques. Pour ce faire, nous nous sommes adressés au rat, que nous avons soumis aux protocoles expérimentaux que nous allons maintenant détailler.

RECHERCHES PERSONNELLES

I. — Protocole expérimental.

Notre choix s'est porté sur le rat blanc adulte mâle ou femelle, de 200 à 250 grammes, dans les conditions de vie habituelles, température de 22° à 25°, nourriture standard équilibrée [1], eau de boisson à volonté. Plus de 300 animaux ont été ainsi utilisés.

Nous les avons répartis en trois lots différents :

a) Animaux recevant sous la peau du dos, tous les mois 2 cc. d'une solution aqueuse de bleu trypan (R.A.C.) à 1 %;

(1) Fournie par la C.I.A.D.A.

b) Animaux soumis à des injections de même rythme, à la même dose, mais dont l'eau de boisson est remplacée par une solution donnée *ad libitum*, répondant à la composition suivante :

Propylthiouracil [2]	8 gr.
Alcool à 95°	70 cc.
Eau : q. s. p.	1.000 cc.

Un rat adulte de 8 mois consomme habituellement 100 cc. de cette solution en vingt-quatre heures, soit 0,8 grs de propylthiouracil;

c) Animaux ne recevant pas de bleu trypan, mais seulement la solution de propylthiouracil dont nous venons de donner la composition. Ce propylthiouracil est donné dans le but de bloquer la sécrétion thyroïdienne et de déterminer ainsi une hypersécrétion de T.S.H. par la pituitaire, qui explique l'hyperplasie considérable de la thyroïde obtenue dans ces conditions. C'est un artifice technique qui n'a pour but que d'augmenter l'importance des modifications thyroïdiennes et de les rendre plus sensibles à nos méthodes d'investigation.

Dans chacun de ces groupes nous sacrifions les animaux un mois, deux mois, trois et quatre mois après le début de l'expérimentation; la mort des animaux est obtenue par asphyxie au gaz d'éclairage. Nous avons, en fait, poursuivi ces recherches au-delà de quatre mois, jusqu'à huit mois exactement; mais à partir du cinquième mois, le traitement par le propylthiouracil, associé ou non au bleu trypan, rend l'état des animaux précaire; le moindre écart de température paraît funeste, amenant la mort des rats; il nous est arrivé fréquemment de trouver aussi des animaux morts, sans que cette cause de déséquilibre thermique puisse être retenue, et l'autopsie n'a pas permis d'élucider le problème.

(2) Nous remercions ici la Société des Antibiotiques de France d'avoir eu l'obligeance de nous alimenter en propyl thiouracil.

Nous avons noté qu'à partir du troisième mois, l'aspect extérieur des animaux au propylthiouracil, avec ou sans bleu trypan, se modifie; ils perdent leurs poils; leur peau s'amincit; de larges escharres apparaissent; enfin, ils maigrissent notablement, malgré une alimentation abondante.

Ces raisons nous ont amené à ne tenir pour valables que les constatations faites jusqu'au quatrième mois, les autres devant faire l'objet d'investigations supplémentaires.

Reste à examiner les critères que nous avons retenus comme valables, pour une discussion objective des phénomènes.

Nous avons pris comme test de l'activité thyréotrope de la pituitaire le poids des thyroïdes de nos animaux. Nous avons contrôlé celui-ci par un examen histologique des glandes thyroïdes, après fixation et coloration par les méthodes habituelles. Nous avons donc, dès la mort des rats, prélevé la trachée à laquelle adhèrent les deux thyroïdes reliées par un isthme prétrachéal. Fixation au liquide de Bouin, lavage avec décortication aussi soigneuse que possible des glandes. Après lavage, passage dans l'alcool à 95° (vingt-quatre heures), l'alcool absolu (douze heures) et enfin le xylol (une heure).

Immédiatement après, les thyroïdes, séchées sur papier filtre, sont pesées lot par lot, la moyenne de chacune d'elles s'établissant ensuite aisément. Dans les mêmes conditions, la thyroïde de dix rats témoins de même âge donne un poids moyen de 7 milligrammes.

Nous avons également fait une autopsie complète de nos animaux, pesé et examiné un certain nombre d'organes. Nous reviendrons, dans un travail ultérieur, sur ces dernières constatations encore trop fragmentaires pour être utilisables. Nous nous en tiendrons ici à l'aspect thyroïdien du problème.

II. — **Résultats.**

A) *Macroscopiques :*

L'autopsie systématique de nos animaux met en évidence

l'imprégnation diffuse des tissus par le bleu trypan. Nous n'avons pas constaté, contrairement à ce qu'ont observé les Guillaux (6), de modifications nettes du volume des différents organes, notamment des viscères abdominaux, par rapport aux animaux normaux. Nous n'avons pas trouvé de tumeurs, même de petit volume. Par contre, l'étude de la thyroïde a permis de mettre en évidence des modifications considérables de cet organe, mais différentes selon les lots en expérience. De façon générale, nous pouvons annoncer que, dans les conditions précisées plus haut de pesée, nous avons obtenu une augmentation de volume nette des corps thyroïdes.

Les animaux recevant seulement du bleu trypan possèdent des thyroïdes de poids assez uniformes, quel que soit le moment de sacrifice.

Au bout de 1 mois il atteint	16 mgs
Au bout de 2 mois	22 mgs
3 mois	20 mgs
4 mois	26 mgs

Soit, en moyenne, 3 fois le poids thyroïdien normal.

L'augmentation de volume est beaucoup plus manifeste chez les animaux soumis au propylthiouracil. Nous trouvons :

1 mois après le début de l'expérience.	45 mgs
2 mois	80 mgs
3 mois	82 mgs
4 mois	83 mgs

Dans le troisième lot, animaux recevant thiouracil et bleu trypan, l'hypertrophie thyroïdienne s'accentue encore :

1 mois	60 mgs
2 mois	105 mgs
3 mois	114 mgs
4 mois	120 mgs

Pour juger plus facilement la progression pondérale des

thyroïdes nous avons réuni les chiffres dans le tableau ci-dessous :

	Bleu	Thiouracil	Bleu + Thiouracil
	—	—	—
1 mois	16	45	60
2 mois	22	80	105
3 mois	20	82	114
4 mois	26	83	120

B) Résultats microscopiques :

L'image histologique de la thyroïde de nos animaux peut se définir de la manière suivante :

1° Chez les rats soumis au bleu trypan seul nous avons noté une activation histologique se traduisant par des vésicules de petit volume, un épithélium cubique haut, un grand nombre de vacuoles classiquement décrites comme des « vacuoles de résorption ». Il se surajoute à ces éléments un degré de congestion qu'on ne retrouve pas chez l'animal normal.

Cette activité histologique supérieure à la normale, observée dans ces conditions, concorde avec l'hyperplasie globale dont font foi les poids des thyroïdes trois fois supérieurs aux poids des glandes d'animaux témoins. Pour rester sur le plan morphologique, une simple étude comparative au microscope des thyroïdes d'animaux normaux et des animaux soumis au bleu trypan permet de bien faire ressortir cette hyperactivité.

2° Chez les animaux recevant, outre le bleu trypan, du propylthiouracil, la thyroïde présente un aspect tout à fait identique à celui des rats soumis uniquement au propylthiouracil. Nous avons constaté aussi que les aspects observés dans ces deux groupes d'expériences ne se modifient guère avec le temps. Les vésicules sont pratiquement dépourvues de colloïde; l'épithélium est cylindrique; on y trouve un certain nombre de mitoses; et, en somme, la thyroïde présente un aspect de parenchyme compact trabéculaire qui est connu depuis longtemps comme caractéristique de l'administration prolongée d'antithyroïdiens de synthèse.

III. — Interprétation et discussion.

Depuis plusieurs années, des chercheurs de disciplines diverses ont publié des résultats expérimentaux qui touchent au sujet en discussion dans cette thèse. Il nous a paru utile de les rappeler au moins quant à l'essentiel avant de passer à la discussion proprement dite de nos constatations.

J. Guillmann 6, Th. Guillmann et C. Gilbert ont publié une série de travaux sur le rat, voisins des nôtres, mais entrepris dans le but clairement défini de ruiner la conception classique du S.R.E.; selon ces auteurs, il faut « rejeter le concept du S.R.E. qui n'est qu'une partie artificiellement séparée du tissu conjonctif en général ». Dans leurs protocoles expérimentaux ils utilisent le bleu trypan à 1 % en solution aqueuse, dont ils injectent 1 cc. pendant trois mois en moyenne, à raison d'une injection tous les quinze jours, ou même d'une injection unique: nous renvoyons à l'exposé de leurs travaux pour plus de détails. Nous rappellerons seulement ici les grandes variétés de lésions observées par eux, quelle que soit la modalité d'injection adoptée.

Nous sommes étonnés des constatations de J. et Th. Guillmann et C. Gilbert. Nous n'avons jamais rencontré de tumeurs malignes ganglionnaires qu'une seule fois, au lieu de 70 % comme ces auteurs, ni d'hypertrophie hépatique, évaluée pourtant à 75 % du poids du corps dans leurs expériences. Les glandes surrénales que nous avons soigneusement examinées ne nous ont jamais donné l'occasion de voir des adénomes corticaux. En bref, nous sommes incapables de mettre en évidence les constatations faites par ces auteurs sud-africains.

Notre controverse se poursuit sur le plan thyroïdien qu'ils trouvent normal. Alors que nous croyons pouvoir affirmer, [illegible] l'hyperactivité histologique de ces mêmes glandes.

Comment expliquer de si profondes divergences ? Leurs doses de bleu sont nettement plus faibles que les nôtres. Nous dirons volontiers que nous n'en voyons aucune interprétation valable, hormis une possible différence de réactivité de nos animaux de souches vraisemblablement différentes (et non précisées d'ailleurs ; nous n'avons pu obtenir les microfilms de leurs travaux.

Borghetti et Morgutti (4) ont fait état de recherches originales dont voici l'essentiel :

Ces auteurs ont constaté que, « *in vivo*, chez le lapin, les extraits de thyroïde humaine déterminent nettement le phénomène de la diffusion (1). Toutefois, il s'agit d'une augmentation de diffusion avec un caractère différent de l'augmentation qu'on obtient par hyaluronidase ». Jusque-là, nous abordons un problème différent de celui qui nous occupe; mais les auteurs italiens, poursuivant leurs expériences, constatent que la diffusion obtenue par les extraits thyroïdiens est abolie, si l'animal reçoit par voie veineuse du rouge Congo. « Nous avons observé que la diffusion tardive par les extraits thyroïdiens est complètement inhibée lorsqu'on donne, par voie veineuse, chez l'animal, un inhibiteur hyaluronidasique, par exemple du rouge Congo. L'extrait de thyroïde n'applique pas *in vitro*, sur une solution d'acide hyaluronique, son pouvoir hyaluronidasique ».

» Si, de deux fragments de la même thyroïde qu'on vient de prélever chirurgicalement, l'un d'eux est laissé sans aucun traitement, tandis que l'autre est aussitôt infiltré par une solution de rouge Congo, et si quelques heures après (6 heures), on presse les deux sucs, le second est bien plus visqueux que le premier, comme si le rouge Congo avait inhibé la scission du composant visqueux (glycoprotéine) du suc thyroïdien ».

En résumé, Borghetti et Morgutti estiment que le rouge Congo inhibe les ferments mucinasiques et de ce fait peut être

(1) La *diffusion* est la mesure de la rapidité d'extension d'une quantité définie de colorant injectée dans le derme d'un animal.

logiquement utilisé en clinique pour le traitement de l'hyperthyroïdie. Six malades ont été ultérieurement traités par leurs soins au rouge Congo en perfusion intraveineuse (0,50 grs par jour dans 500 cc. de sérum physiologique). Leur amélioration sous l'influence de cette thérapeutique a conduit ces auteurs à recommander le rouge Congo à titre pré-opératoire.

Il est bien évident qu'une si petite quantité de malades ne peut présenter une base statistique suffisante. Nous remarquerons surtout que de ces six malades, nous avons seulement trois protocoles histologiques succincts : goître parenchymateux, goître microkystique, adénome hyper-fonctionnel.

Le critère d'activité thyroïdienne retenu par Borghetti et Morgutti est le métabolisme basal, dont nous n'avons pas à redire une fois de plus l'absence de valeur spécifique; les critères histologiques dans 3 cas sur 6 (les trois autres ne sont pas mentionnés) ne plaident guère en faveur d'une hyper-thyroïdie. Nous nous croyons donc autorisés à ne pas retenir l'expérimentation clinique des auteurs italiens. Nous reviendrons ultérieurement sur les données que nous venons de rappeler. Pour nous résumer, disons simplement ici, que deux groupes d'expériences contredisent les nôtres : celles de Gilmann et Gilbert, ne trouvant aucune modification thyroïdienne chez les rats soumis au bleu trypan et celle de Borghetti et Morgutti attribuant au rouge Congo colloïde électro-négatif comme le bleu trypan, la propriété d'inhiber les ferments thyroïdiens mucinasiques, conduisant ainsi au repos fonctionnel de la glande.

Voyons maintenant un autre aspect du problème. Celui de l'interférence de la thyroïde dans les processus infectieux.

Ceci intéresse notre sujet dans la mesure où l'infection modifie la réceptivité hormonale du S.R.E.

Nous renvoyons aux travaux de Mahaux (13) pour le détail, en leur faisant maintenant de larges emprunts qui représentent l'essentiel des réflexions de l'auteur belge. C'est l'étude histologique de la glande thyroïde dans les états infectieux qui retient d'abord l'attention : « Depuis les travaux initiaux de

Roger et Garnier et les études historiques de Plummer jusqu'aux dernières publications de Cole et Womack, de Gramer, de Thomas et de Romani, les auteurs s'accordent à reconnaître que l'hyperplasie et l'hyper-activité épithéliale de la thyroïde des sujets infectés, mènent, après une phase d'hyper-sécrétion, à un état d'épuisement fonctionnel terminal, par sécrétion d'un produit modifié, inactif, en raison du défaut d'iode, par dégénérescence et mort cellulaire de l'appareil sécrétoire ».

Il est intéressant de noter dès maintenant l'explication fournie par Mahaux : « Les images de dégénérescences relevées par Roger et Garnier, Cole et Womack et Romani, superposables à celles que peuvent produire certains anti-thyroïdiens de synthèse font penser que ce processus aboutit à une nécrobiose cellulaire dont est responsable la stimulation hypophysaire excessive ».

Ces constatations ont conduit à des applications thérapeutiques dans les cas de syndrome d'hyperthermie infectieuse ou post-infectieuse notamment. Dans l'esprit de Mahaux, qui l'a expliqué d'ailleurs, il s'agit en l'occurrence de crises analogues à celles observées dans une thyroïdectomie sub-totale, connues sous le nom de « crises basedowiennes aiguës ». L'administration de thyroxine ramène alors à la normale l'hyperthermie souvent très importante, l'hyperplasie thyroïdienne et l'exophtalmie.

Quelle explication proposer ? « Nous pensons, écrit Mahaux, qu'il existe un optimum d'imprégnation du diencéphale par les produits de neurocrinie d'origine hypophysaire, et en particulier par un complexe pituito-thyroxinien ou ses produits de transformation. Cet apport hormonal permet à l'organisme de mobiliser ses processus de défense avec le maximum d'efficacité, et de neutraliser l'infection avec le minimum de frais. L'épuisement thyroïdien de certains sujets prédisposés ou soumis à des infections graves, semble modifier les modalités réactionnelles de cet appareil pituito-diencéphalique, d'où des réflexes neuro-végétatifs et métaboliques inefficaces et dispropor-

tionnés. On sait que la carence en thyroxine ou son excès sont suivis de modifications caractéristiques de la cytologie hypophysaire. Nous avons abouti en 1940, à la notion que l'hypophyse contient un substrat thyroxinaffine très proche du principe thyréostimulant, qui forme un complexe avec la sécrétion thyroïdienne. Il résulte de cette notion qu'une chute de l'apport en thyroxine, entraîne nécessairement une désaturation de substance thyroxinaffine, et une libération de thyréostimuline » et un peu plus loin, « on conçoit que l'action conjuguée des stimulis inhérents à l'état infectieux, et d'une carence thyroïdienne fonctionnelle, puisse aboutir à la libération par l'hypophyse, d'un excès de principes métaboliques dont l'action persistante entraîne une surcharge et une dégénérescence graisseuse des organes profonds, des manifestations œdémateuses cérébrales et autres, et une élévation des combustions. Dès lors, les réactions habituelles à l'infection sont doublées d'une perturbation thermique et métabolique générale d'origine endocrinienne ».

A ces mécanismes, MAHAUX ajoute, en se basant sur un certain nombre de travaux étudiant les relations surréno-thyroïdiennes (cortico-surrénales) l'intervention d'un « déficit en corticostéroïdes (lié à l'hypothyroxinémie), cette dépression des stéroïdes surrénaliens favorise la libération de thyréostimuline hypophysaire et potentialise les effets métaboliques propres de ce principe hypophysaire à actions multiples ».

En conclusion, nous ne croyons pas dénaturer la pensée de MAHAUX en disant que selon cet auteur, les troubles présentés dans certains états infectieux graves peuvent être assimilés aux « crises basedowiennes aiguës » et sous la dépendance par conséquent de l'hypersécrétion de T.S.H. par insuffisance de sécrétion thyroïdienne, la glande thyroïde ne pouvant subvenir aux besoins métaboliques accrus dans ces états. Autrement dit, il s'agit là de dérèglements purement hormonaux, le processus infectieux agissant directement en tant que tel sur les axes hormonaux normaux, et non point indirectement, c'est-à-dire par

les modifications qu'il détermine au niveau du S.R.E., principal intéressé dans la défense de l'organisme.

En effet, devant les résultats apportés par Mahaux, deux hypothèses se présentent à l'esprit :

a) On peut penser que l'infection perturbe les équilibres hormonaux, en créant par exemple un besoin supra-normal d'hormones thyroïdiennes, ce qui entraîne toute une série de troubles sur lesquels Mahaux a beaucoup insisté, et dans lesquels la part des éléments réticulo-endothéliaux s'avérerait nulle. On pourrait ainsi faire rentrer dans une certaine mesure au moins, ces phénomènes dans le cadre général de la réponse de l'endrocrinisme aux perturbations exogènes ou endogènes.

b) On peut, au contraire, estimer que par elle-même l'infection modifie la réceptivité hormonale des éléments réticulo-endothéliaux, d'où perturbation de l'équilibre physiologique normal entre ceux-ci et les sécrétions hormonales.

Il est possible d'ailleurs que ces deux hypothèses correspondent chacune à une partie de la réalité. C'est pour essayer de le vérifier que nous avons entrepris nos recherches, et que nous allons maintenant confronter nos résultats expérimentaux avec les deux aspects du problème que nous venons d'envisager.

Il s'avère difficile, à notre avis, de faire abstraction des données contradictoires que nous avons rappelées sans les examiner attentivement.

Nous pensons que la constatation d'une hypertrophie thyroïdienne avec hyperplasie cellulaire allant en s'accentuant selon le protocole expérimental, bleu trypan seul, propyl thiouracil seul, et bleu trypan associé au propyl thiouracil est difficilement contestable chez nos animaux. Sa constance nous a paru dépendre, ni des différents lots de propyl thiouracil utilisés, ni de l'époque de nos expériences (qui s'étalent sur trois ans consécutifs), ni des modalités d'injection du bleu (rythme changé à plusieurs reprises).

Diverses questions surgissent à l'esprit dans ces conditions : le bleu trypan peut-il être assimilé à un « anti-thyroïdien » ou bien faut-il envisager d'autres hypothèses ?

Examinons ces quelques points successivement.

a) Le bleu trypan peut-il être assimilé à un « anti-thyroïdien » de synthèse ?

Si nous en croyons nos observations histologiques, nous répondrons par la négative. L'image thyroïdienne de nos animaux soumis uniquement au bleu trypan, plaide en faveur d'une activation histologique supra-normale. Le poids est augmenté du simple au triple, l'épithélium vésiculaire s'est accru en hauteur. Rien de commun en tout cas avec l'image thyroïdienne d'animaux soumis au propyl thiouracil.

Si nous reprenons alors les travaux de Borghetti et Morgutti, nous nous apercevrons de contradictions. Ces auteurs rapportent que le pouvoir mucinolytique de la thyroïde est augmenté par la T.S.H. et diminué par la sulfaguanidine. Ils assimilent la sulfaguanidine, antithyroïdien de synthèse maintenant classique, et le rouge Congo. Ce dernier devrait donc entraîner logiquement une chute de la thyroxinémie, et de ce fait un accroissement de sécrétion thyréotrophique; on admet avec un nombre d'arguments suffisants, qu'il y a, comme le soulignait Means (14), « un équilibre délicat entre le taux de T.S.H. et celui de la thyroxine ». On s'étonne que dans ces conditions les auteurs italiens aient obtenu un repos thyroïdien chez leurs malades. Nous rappelons que leurs protocoles sont loin d'être explicites sur ce point. Nous nous croyons donc autorisés à ne pas considérer le rouge Congo et par voie de conséquence le bleu trypan comme un anti-thyroïdien du type des produits de synthèse. Il est vrai qu'on peut objecter une différence de nature entre rouge Congo et bleu trypan, malgré une identité de charge électrique. Il n'en reste pas moins que l'hypothèse italienne paraît difficilement soutenable, et il nous semble que la stimulation thyroïdienne modérée mais nette obtenue avec le bleu trypan chez nos animaux, s'interpréterait mieux en in-

voquant un transfert du contingent thyréotrophique normal du S.R.E., occupé par le bleu trypan vers la glande thyroïde elle-même.

Nos expériences complémentaires viennent-elles compliquer le problème et nous poser d'autres points d'interrogation ? Que montrent-elles, sinon que l'hyperplasie thyroïdienne liée à l'administration de propyl thiouracil s'accroît si les animaux reçoivent en même temps le bleu trypan.

b) Le problème ne se résoudrait-il pas à savoir si notre expérimentation doit s'interpréter comme la confirmation des travaux de Rawson et de ses collaborateurs, ou si, au contraire, elle doit conduire à faire admettre une action non exclusive du bleu trypan dans les phénomènes observés, c'est-à-dire une action plus générale sur le métabolisme hormonal.

Gillmann et Gilbert ont noté dans leurs protocoles des perturbations des cortico-surrénales, des ovaires et des testicules. Nous-mêmes avons été frappés par une augmentation pondérale nette des glandes surrénales et des ovaires.

Cette constatation met l'accent sur les relations fonctionnelles existant entre la thyroïde, la cortico-surrénale et les glandes génitales. On peut dès lors admettre que l'interprétation de nos résultats doit s'envisager sous un angle plus général, en faisant intervenir l'influence de la cortico surrénale et des ovaires dans le déterminisme de l'hyperplasie thyroïdienne.

Ne pourrait-on pas invoquer par exemple le rôle « goïtrigène » qu'attribuent certains aux œstrogènes ou à la cortisone ? Ces points de vue méritent sans conteste d'être étudiés. Il nous faut, dès lors, les soumettre à la critique. Admettons le rôle goïtrigène de la cortisone et des œstrogènes :

1° En ce qui concerne les œstrogènes, un grand nombre de travaux expérimentaux ont mis l'accent sur l'antagonisme entre les œstrogènes et la sécrétion thyroïdienne. On pense généralement que les œstrogènes outre une action neutralisante directe sur la thyroxine, ou les produits de sécrétion thyroïdienne, s'opposent au niveau de la pituitaire à l'élaboration de la T.S.H.

De la plupart des protocoles expérimentaux, il ressort cette notion que l'activation thyroïdienne physiologique, obtenue à l'aide de la T.S.H., est moindre si l'animal reçoit en même temps des œstrogènes.

D'autres auteurs ont mis en avant, pour expliquer ce fait, un rôle empêchant des œstrogènes vis-à-vis de la T.S.H., au niveau même de la vésicule thyroïdienne.

Ces notions, à nouveau mises à l'ordre du jour depuis quelques années, sont à la base des thérapeutiques des syndromes basedowiens par les corps dits frénateurs hypophysaires de synthèse, paraoxipropiophénone, et dioenestrol surtout.

Nous resterons ici sur le plan expérimental. Les travaux modernes sur l'équilibre œstrogène-thyroïde, ont paru remettre en question la notion que nous rappelions au début de ce chapitre, c'est-à-dire l'inhibition de la sécrétion de T.S.H. hypophysaire par les œstrogènes.

Rawson (21) et ses collaborateurs (1950) ont injecté à des rats mâles, par groupes de 10, trois fois par jour, différents stéroïdes génitaux, testostérone, œstrone, benzoate d'œstradiol, progestérone, prégnénolone, acétoxi-prégnénolone. Ni l'œstrone, ni l'œstradiol n'ont amené de modification pondérale de la thyroïde; 50 gammas d'œstrone accroissent le taux de fixation de l'iode 131 par la thyroïde des animaux, alors qu'à une dose vingt fois plus forte, l'œstradiol est sans effet. Ce qui amène ces auteurs à conclure que l'œstrone exerce un rôle de stimulation sur la sécrétion de T.S.H. par la pituitaire. Par contre, l'expérimentation de Grumbrecht et Loeser (7), de Nelson et Hickmann, de Leblond, Albert et Selye (17) aboutit à des résultats opposés; cette discussion est valable aussi pour les androgènes.

En fait, un grand nombre de facteurs, sur lesquels nous nous proposons de revenir ultérieurement au laboratoire, rendent incertaine l'interprétation de l'immense effort poursuivi en ce domaine; d'un protocole à l'autre, nous voyons varier la durée de l'expérience (3 jours à 1 mois), la qualité de l'œstro-

gène injecté (œstrone, œstradiol, œstrogènes de synthèse) le test d'activité thyroïdienne utilisé (tests histologiques, fixation de l'iode radio-actif, etc...) et même l'animal. Tout cela rend confus un examen critique de cet ensemble expérimental. Il se dégage cependant une notion, c'est l'absence de rôle goïtrigène des différents corps œstrogènes, ce qui suffit à notre démonstration.

2° Reste le rôle possible de la cortico-surrénale :

Dans ces dernières années, plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude des relations thyréo-surrénaliennes. Nous verrons ici seulement quelques travaux expérimentaux. Perry (18) ne pense pas que la cortisone déprime l'activité thyréotrope de la pituitaire. Halmi (9), en 1952, a hypophisectomisé des rats mâles de 150 grs environ. Douze jours après l'intervention, il les a divisés en quatre groupes de 14 animaux :

Animaux témoins;

Animaux recevant 5 mmgs de cortisone par jour pendant 10 jours;

Animaux recevant 3 mgs de T.S.H. par jour pendant 10 jours;

Animaux recevant 3 mgs de T.S.H. plus 5 mgs de cortisone.

Voici les poids des thyroïdes de ces animaux :

	Poids thyroïdien	Hauteur cellulaire
Témoins	6,9 mgs	4 ± 18 μ
Cortisone	7,7 mgs	4,5 ± 10 μ
T.S.H.	8,8 mgs	8 ± 15 μ
T.S.H. plus cortisone	8,4 mgs	9,1 ± 22 μ

Halmi confirme ainsi les résultats de Perry et infirme les travaux de Woodburry (24), qui considère la cortisone comme un agent inhibiteur de la sécrétion thyréotropique pituitaire. Halmi attribue avec plus de raison à la cortisone un rôle goïtrigène faible. Rawson (21) et ses collaborateurs ont injecté également des rats avec la cortisone. Une dose quotidienne de 25 mgs entraîne une plus forte diminution du poids de la thyroïde que

50 mgs alors que l'A.C.T.H. administrée dans les mêmes conditions diminue de façon marquée le poids thyroïdien et la fixation de l'iode radio-actif.

Migeon (16), Gardner, Crigler, Wilkins, ont administré 4 mgs de cortisone à des rats mâles adultes, soumis à un régime contenant 1/2 mg d'iode pour 100 grs de nourriture, pendant quatre semaines. Dans ces conditions, les glandes thyroïdes perdent du poids mais la moyenne par rapport au poids du corps reste inchangée. Chez ces mêmes animaux, la fixation d'iode 131 ne varie pas par rapport aux témoins, alors qu'elle diminue chez les rats surrénalectomisés et traités à la cortisone.

Les différentes fractions iodées de la thyroïde ont une radioactivité inchangée; même constatation pour la radioactivité du sérum sanguin, qui s'élève au contraire chez les rats surrénalectomisés.

Ces constatations expérimentales conduisent les auteurs à souligner la difficulté de l'étude des relations thyréo-surrénaliennes et à mettre en doute l'action dépressive de la cortisone sur le fonctionnement thyroïdien.

L'accord est donc loin d'être réalisé à ce sujet.

L'incertitude qui règne sur le rôle de la cortisone peut s'étendre à celui de la désoxicorticostérone ou de tout autre métabolite prenant naissance dans le cortex surrénal. En admettant, à la limite, le rôle goïtrigène faible qu'Halmi attribue à la cortisone, nous constatons des variations de poids infime, par rapport à celles que nous avons observées dans nos protocoles. Les variations entre le poids thyroïdien normal et celui des thyroïdes d'animaux soumis à la cortisone est de 0,8 mg, alors que, après un mois de traitement par le bleu trypan dans les conditions exposées plus haut, la thyroïde passe de 7 mg à 16 mg et après deux mois à 22 mg, se maintenant à peu près à ce poids jusqu'à la fin des quatre mois de l'expérience.

Ici comme dans la discussion précédente, il nous paraît possible d'éliminer une interférence importante du cortex surré-

palien dans le mécanisme d'hyperplasie thyroïdienne, observée sous l'influence du propyl thiouracil associé au bleu trypan.

3° Avant de clore cette discussion, il nous faut mentionner la possibilité d'une action directe du bleu trypan sur la thyroïde. Dans ce cas, il faudrait assimiler les propriétés du bleu trypan à celles de la T.S.H., et lui attribuer, selon la terminologie en honneur, une action « T.S.H.like ».

Théoriquement, cette possibilité ne peut s'exclure; nous pensons cependant pouvoir l'écarter, étant donné l'absence complète de fixation du bleu par la thyroïde, dont l'aspect macroscopique tranche nettement sur celui des organes voisins, infiltrés de bleu : muscles, ganglions lymphatiques, tissus conjonctifs, etc. Enfin, on pourrait aussi envisager une action excitatrice du bleu sur les cellules hypophysaires dont il augmenterait la sécrétion d'hormone thyréotrope. Cette action, comparable dans son essence à la précédente, est peu probable; mais une démonstration rigoureuse exigerait cependant une expérimentation identique à celle que nous avons entreprise, mais sur l'animal hypophysectomisé.

CONCLUSIONS

En conclusion, nous pensons que l'hyperplasie thyroïdienne observée chez les animaux soumis au propyl thiouracil et au bleu trypan, ne dépend pas primitivement de dérèglements hormonaux complexes, surrénaux ou ovariens notamment.

Nous aurions donc tendance à confirmer, in vivo, les travaux effectués in vitro par Rawson (19) et ses collaborateurs. Il nous semble logique d'admettre que le bleu trypan crée des perturbations au niveau des différents éléments du S.R.E., organes lymphoïdes et thymus notamment, telles que la fonction pexique normalement exercée par eux à l'égard de la T.S.H. est rendue difficile, sinon impossible.

On conçoit dès lors que le contingent thyréotrophique ainsi libéré cherche son utilisation. La glande thyroïde reste le récepteur idéal. Nous aurions ainsi l'explication des variations pondérales successivement enregistrées dans nos expériences.

Nous sommes portés à voir une confirmation de nos expériences dans le travail de Berengo (3) et Bajocchi (2) qui, en inoculant au rat castré, par voie veineuse, du staphylocoque blanc, ont provoqué un hyperfonctionnement thyroïdien objectivé par de minimes modifications histologiques, comme dans notre protocole au bleu trypan isolé.

La notion à laquelle nous venons d'aboutir mérite, croyons-nous, des investigations complémentaires; elle nous paraît en effet susceptible de conduire à un certain nombre de réflexions à la fois dans l'ordre de l'expérimentation et dans celui de la pathologie humaine.

1° *Dans l'ordre expérimental :*

La plupart des recherches sont pratiquées sur de courts laps de temps. Il n'est pas question de nier l'importance des résultats ainsi obtenus. Mais peut-être y aurait-il là une des raisons des discordances relevées si fréquemment entre la clinique et le laboratoire ?

Et ce n'est pas un des moindres mérites de SELYE et de son école que d'avoir attiré l'attention des chercheurs et des médecins sur l'importance des modifications expérimentales à long terme.

Dans le domaine de la recherche hormonale pure, il est tentant de s'en tenir à la considération quasi-exclusive des différents axes hormonaux, quelque peu isolés de leur contexte organique et fonctionnel. Notre expérimentation tend à élargir le cadre de cette conception et de ce fait, à rendre objectivement prudent dans l'interprétation des perturbations endocriniennes créées expérimentalement.

2° *Dans l'ordre de la clinique humaine :*

Les quelques considérations auxquelles nous venons de nous livrer soulignent cette idée qu'il nous faut élargir de plus en plus les concepts théoriques des dysendocrinies et admettre de plus en plus rarement l'existence de troubles endocriniens isolés, d'hyper ou d'hypo-fonctionnement glandulaire exclusif, non seulement dans leurs conséquences, mais encore dans leur origine.

L'endocrinologie moderne a fait de grands progrès, encore relatifs, dans la mise au point des mécanismes de déclenchement des endocrinopathies. Elle ignore pratiquement les processus consécutifs au trouble perturbateur initial. Elle s'intéresse peu aux répercussions signalées depuis longtemps, de troubles non endocriniens sur les équilibres hormonaux. Certes, la matière est complexe et l'analyse systématique des faits indis-

pensable. Mais il n'en demeure pas moins qu'une conception primaire de ces choses guette le médecin moderne s'il n'intègre pas dans la pathologie endocrinienne, tout en en démêlant mal la place, les notions d'hérédité, de terrain, de mode de vie, d'habitudes alimentaires, etc...

Notre travail ne prétend pas résoudre ces différents problèmes, mais attirer une fois de plus l'attention sur l'importance de la pathologie générale dans la compréhension de la pathologie endocrinienne.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Dans le présent travail, nous avons entrepris d'étudier l'influence du système réticulo-endothélial, dans le métabolisme de la thyréostimuline hypophysaire, et, de façon plus précise, nous nous sommes demandés si les organes lymphoïdes et le thymus possédaient in vivo le pouvoir de fixation de cette hormone.

Nous avons ainsi divisé nos animaux en trois groupes :

— Animaux recevant du bleu trypan en solution aqueuse à 1 %, à raison de 2 cc tous les mois, en injections sous-cutanées.

— Animaux recevant, en plus du bleu trypan aux mêmes doses et au même rythme, du propyl thiouracil per os et ad libitum.

— Animaux soumis à la fois au bleu trypan et au propyl thiouracil dans les mêmes conditions que les deux groupes précédents.

La durée de nos expériences s'est étalée sur quatre mois.

Nous avons observé que :

Chez les animaux au bleu trypan, le poids des glandes thyroïdes atteint en moyenne le triple de sa valeur normale;

Chez les animaux au propyl thiouracil, le poids est douze fois environ le poids normal;

Avec le bleu trypan et le propyl thiouracil réunis, on obtient des chiffres de l'ordre de quinze fois, en moyenne, le poids normal.

Nous pensons au terme de la discussion, que ces résultats ne peuvent être attribués à une perturbation du cortex surrénal ou des glandes génitales. Il nous semble, au contraire, que confirmant certains travaux d'auteurs antérieurs, ils peuvent permettre d'attribuer aux organes thymo-lymphatiques, une certaine capacité de fixation de la thyréostimuline hypophysaire : le bloquage du S.R.E. par le bleu trypan permettrait à la totalité de la T.S.H. de se porter uniquement sur les glandes thyroïdes, dont elle provoquerait ainsi l'hypertrophie.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur.
R. SIGALAS

Le Président du Jury :
R. SARIC

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 30 Juin 1954 :
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aron (M.). — Méthode biologique de diagnostic d'hyperactivité ou d'hypoactivité de la préhypophyse chez l'homme. *C.R. Soc. Biol.*, 1930, CV, 585-86.

2. Bajocchi (E.), Squadrini (F.). — Reattivita tiroidea alle infezioni. *Riv. Ist. Serotherap. Ital.*, 1953, XXVIII, 312-320.

3. Berengo (A.), Massa (L.). — Influenza dei fattori stagionali, sulla reagione della ghiandola tiroide del ratto, alla infezione da staphilococco albo. *Riv. Ist. Sierotherap. Ital.*, 1953, XXVIII, 325-328.

4. Borghetti (U.), Morgutti (L.). — Traitement de l'hyper-thyroïdisme par perfusion veineuse de rouge Congo. *Presse Médicale*, 1951, LIX, 444-445.

5. Desclin (L.). — La cellule basophile hypophysaire sécrète-t-elle une ou deux hormones gonadotropes. *Annales d'Endocrinologie*, 1952, XIII, 137.

6. Gillman (T.-H.), Gillman (J.), Gilbert (C.-H.). — Production expérimentale de stimulation diffuse des tissus conjonctifs chez le rat. *Presse Médicale*, 1951, XXV, 1.047.

7. Grumbrecht (P.), Loeser (A.). — Fruchtodd durch thyreotrops hormon der hypophyse. *Klin. Wchnschr.*, XVII, 233 - 1938.

8. Guillaume (P.). — Contribution à l'étude de la participation du système réticulo-endothélial dans la physiologie du corps thyroïde et de l'hormone thyréotrope. Thèse Bordeaux, 1 .0.

9. Halmi (N.-S.). — Cortison and action of exogenous thyrotrophin in hypophysectomised rats. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1952, LXXX, 175-176.

10. Herlant (M.). — Séparation des activités du lobe antérieur de l'hypophyse par la méthode des centrifugations différentielles. *Annales d'Endocrinologie*, 1952, XIII, 611.

11. Loeser (A.). — Hyperthyroïdisme and the hypotropic hormones of pituitaries. *British Med. J.*, 1937, I, 1.276-78.

12. Mahaux (P.). — Essai de physio-pathologie thyro-hypophysaire. (Masson, éd.), 1947.

13. Mahaux (D.). — Fonction thyroïdienne dans les états infectieux et la maladie opératoire; les états hypothyroxinémiques fonctionnels. *Semaine des Hôpitaux*, 1950, LXXXV, 4.375.

14. Means (J.). — L'iode radio-actif dans le diagnostic et le traitement des affections thyroïdiennes. *Bull. New-York Acad. Med.*, 1948, XXIV, 273, 286.

15. Midy (R.-M.). — Le conjonctif histiocitaire. S.R.E. (Masson, éd.), 1936.

16. Migeon (C.-L.), Lytt I. Gardner, John F. Crigler, J.-R. and Lawson Wilkins. — Effects of cortison traitement for 28 days on radio iodin metabolism in normal rats and adrenalectomised rats maintened with desoxicorticosterone. *Endocrinology*, 1952, vol. 51, 116.

17. Nelson, Hickman, Leblond, Albert et Selye. — Cités par Olmer, *Presse Médicale*, 1950, n° 76.

18. Perry (W.-F.). — The action of cortison and A.C.T.H. on thyroid fonction. *Endocrinology*, 1951, XLIX, 284.

19. Rawson (R.-W.), Stern (G.-D.), Aub (J.-C.). — Physiological of thyroid-stimulating hormon of pituitary; its inactivation by exposure to thyroid tissue in vitro. *Endocrinology*, 1942, XXX, 240, 245.

20. Rawson (R.-W.), Graham (R.-M.) and Ridell (C.-B.). — Physiological reactions of thyroid stimulating hormone of pituitary; effect of normal and pathologic human thyroid tissues on activity of thyroid stimulating hormone. *Ann. Int. Med.*, 1943, XIX, 405, 414.

21. Money (W.-L.), Kirshner (L.), Kraintz (L.), Merril (P.), Rawson (R.-W.). — Effects of adrenal and gonadal products on the weight and radio-iodine uptake of the thyroid gland in the rat. *J. Clin. Endocrinol.*, 1950, X, 1.282.

22. Starr (P.) and Rawson (R.-W.). — A graphic representation of thyroid respons to stimulation by thyrotropic hormon. *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 1937, XXXV, 603-05.

23. Seidlin (S.-M.). — The metabolism of thyrotropic and gonadotropic hormons. *Endocrinology*, 1940, XXVI, 696, 702.

24. Woodburry (D.-M.), Gosh (B.-N.) and Sayers (G.). — Modification of T.S.H. action and cortison in hypophysectomised rats. *J. Clin. Endocrinology*, 1951, XI, 761.